




EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

 Anmeldenummer: 84106993.3


 Int. Cl.⁴: **C 07 D 475/08**
A 61 K 31/505


 Anmeldetag: 19.06.84

 Priorität: 02.07.83 DE 3323932


 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 27.03.85 Patentblatt 85/13


 Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE FR IT LI LU NL SE


 Anmelder: Dr. Karl Thomae GmbH
 Postfach 1755
 D-7950 Biberach (Riss)(DE)


 Erfinder: Roch, Josef, Dr. Dipl.-Chem.
 Stecherweg 19
 D-7950 Biberach 1(DE)


 Erfinder: Nickl, Josef, Dr. Dipl.-Chem.
 Silberstrasse 8
 D-7950 Biberach 1(DE)

 Erfinder: Müller, Erich, Dr. Dipl.-Chem.
 Talfeldstrasse 34
 D-7950 Biberach 1(DE)

 Erfinder: Narr, Berthold, Dr. Dipl.-Chem.
 Obere Au 5
 D-7950 Biberach 1(DE)

 Erfinder: Weisenberger, Johannes, Dr. Dipl.-Chem.
 Haydnweg 5
 D-7950 Biberach 1(DE)

 Erfinder: Zimmermann, Rainer, Dr. Dipl.-Biochem.
 Laurenbühlstrasse 17
 D-7951 Mittelbiberach(DE)

 Erfinder: Haarmann, Walter, Dr.
 Schlierholzweg 27
 D-7950 Biberach 1(DE)

 Neue 2-Piperazino-pteridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

 Die vorliegende Erfindung betrifft neue 2-Piperazinopteridine der allgemeinen Formel



in der

R₁ eine Phenylalkylamino-, Alkylamino- oder Dialkylamino-Gruppe, eine Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxidthiomorpholino-Gruppe,

R₂ eine Dialkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxidthiomorpholino-Gruppe und

R₃ eine Halogenatom, eine Alkoxy-, Alkylthio-, Phenylalkoxy- oder Phenylalkylthio-Gruppe, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, bedeuten und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, welche wertvolle

pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere antithrombotische und metastasenhemmende Wirkungen.

Die neuen Verbindungen lassen sich nach für analoge Verbindungen bekannten Verfahren herstellen.

EP 0 134 922 A1

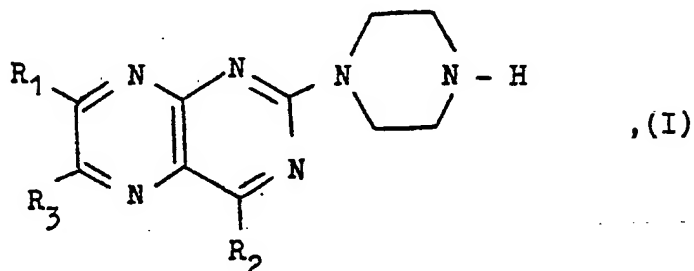
DR. KARL THOMAE GMBH
D-7950 Biberach 1

0134922
Case 5/880
Dr.Fl./Kp.

5 Neue 2-Piperazino-pteridine, Verfahren zu ihrer
Herstellung und diese Verbindungen enthaltende
Arzneimittel

In der US-A-2.940.972 werden bereits tetrasubstituierte
Pteridine beschrieben, welche wertvolle pharmakologische
Eigenschaften aufweisen, nämlich coronarerweiternde, seda-
10 tive, antipyretische und analgetische Wirkungen.

Es wurde nun gefunden, daß die neuen 2-Piperazino-pteridine
der allgemeinen Formel



und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiolo-
gisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen
15 oder organischen Säuren, ebenfalls wertvolle pharmakolo-
gische Eigenschaften aufweisen, überraschenderweise jedoch
antithrombotische und metastasenhemmende Wirkungen.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R_1 eine Phenylalkylamino-, Alkylamino- oder Dialkylamino-
gruppe, eine Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder
1-Oxidothiomorpholinogruppe,

5 R_2 eine Dialkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomor-
pholino- oder 1-Oxidothiomorpholinogruppe und

R_3 ein Halogenatom, eine Alkoxy-, Alkylthio-, Phenylalk-
oxy- oder Phenylalkylthiogruppe, wobei der Alkylteil jeweils
1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann.

10 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen
2-Piperazino-pteridine der obigen allgemeinen Formel I,
deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch
verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder
organischen Säuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese
15 Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

Für die bei der Definition der Reste R_1 bis R_3 eingangs
erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise

für R_1 die der Methylamino-, Äthylamino-, Propylamino-,
Isopropylamino-, Benzylamino-, 1-Phenyläthylamino-, 2-Phe-
20 nyläthylamino-, 3-Phenylpropylamino-, Dimethylamino-, Di-
äthylamino-, Dipropylamino-, Methyl-äthylamino-, Piperi-
dino-, Morpholino, Thiomorpholino- oder 1-Oxidothiomorpholi-
nogruppe,

für R_2 die der Dimethylamino-, Diäthylamino-, Dipropyl-
25 amino-, Diisopropylamino-, Methyl-äthylamino-, Äthyl-propyl-
amino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder
1-Oxidothiomorpholinogruppe und

0134922

für R_3 die des Chlor- oder Bromatoms, der Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Benzyloxy-, 1-Phenyläthoxy-, 2-Phenyläthoxy-, 1-Phenylpropoxy-, 2-Phenylpropoxy-, 3-Phenylpropoxy-, 1-Methyl-2-phenyläthoxy-, Methylmercapto-, 5 Äthylmercapto-, Propylmercapto-, Isopropylmercapto-, Benzylmercapto-, 1-Phenyläthylmercapto-, 2-Phenyläthylmercapto- oder 3-Phenylpropylmercaptogruppe in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

10 R_1 eine Dimethylamino-, Benzylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxidothiomorpholinogruppe,

R_2 eine Dimethylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxidothiomorpholinogruppe und

R_3 ein Chlor- oder Bromatom, eine Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Benzyloxy- oder Benzylmercaptogruppe bedeuten, 15 und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

20 Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen

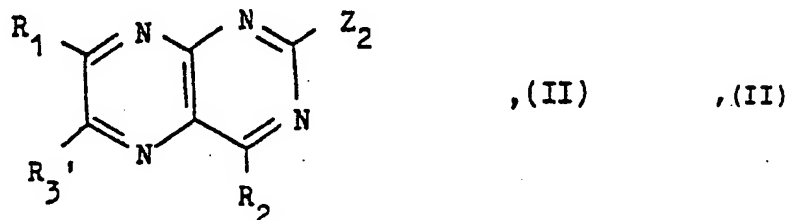
R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, je eine Dimethylamino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxidothiomorpholinogruppe und R_3 auch eine Benzylamino- 25 gruppe und

R_3 ein Chloratom, eine Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Benzyloxy- oder Benzylmercaptogruppe bedeuten, und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch ver- 30 trägliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 ein Halogenatom darstellt:

5 Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

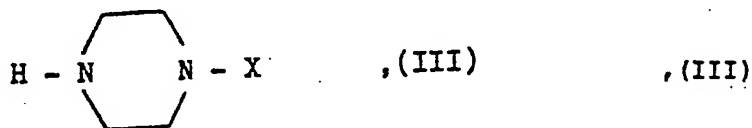


in der

R_1 und R_2 wie eingangs definiert sind,

R_3' ein Halogenatom und

10 Z_2 eine nucleophil austauschbare Gruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, bedeuten, mit einem Piperazin der allgemeinen Formel



in der

X ein Wasserstoffatom oder einen hydrolytisch abspaltbaren Schutzrest darstellt, und erforderlichenfalls anschließende

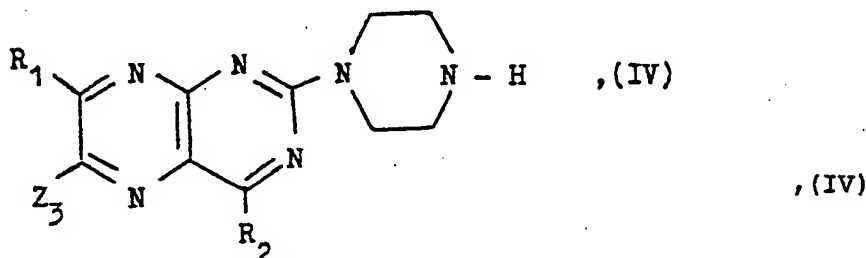
15 Abspaltung des verwendeten Schutzrestes.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol oder Dimethylglycoläther bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, oder in der Schmelze durchgeführt. Hierbei kann die Verwendung eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarbonat, Triäthylamin oder Pyridin von Vorteil sein.

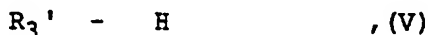
Die gegebenenfalls erforderliche Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid vorzugsweise in einem wässrigen Lösungsmittel wie Methanol/Wasser, Äthanol/Wasser oder Dioxan/Wasser bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 eine Alkoxy-, Alkylmercapto-, Phenylalkoxy- oder Phenylalkylmercaptogruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_1 und R_2 wie eingangs definiert sind und Z_3 eine nucleophil austauschbare Gruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_3' eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppe darstellt, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder mit dessen Alkalisalz.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol oder Benzylalkohol und vorzugsweise

in Gegenwart eines entsprechenden Alkalisalzes einer Verbindung der allgemeinen Formel V, z.B. des Natriummethylats, Natriumäthylats oder Natriumbenzylmercaptids, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, z.B. bei der
5 Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

Die erfindungsgemäß erhaltenen Verbindungen lassen sich in ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren überführen. Als Säuren kommen beispielsweise Salzsäure,
10 Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoff verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis V sind zum größten Teil bekannt bzw. man erhält diese nach dem in der US-A-2.940.972 beschriebenen
15 Verfahren (siehe Beispiele A bis C).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf,
20 insbesondere jedoch antithrombotische und metastasenhemmende Wirkungen und eine Hemmwirkung auf Phosphodiesterase.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 6-Benzylthio-4,7-dimorpholino-2-piperazino-pteridin

25 B = 6-Chlor-4,7-bis-(dimethylamino)-2-piperazino-pteridin

C = 6-Benzylthio-4,7-bis-(dimethylamino)-2-piperazino-pteridin

0134922

D = 7-Benzylamino-6-methylthio-4-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin und

E = 6-Chlor-2-piperazino-4-dimethyl-amino-7-benzylamino-pteridin

- 5 auf ihre Hemmwirkung auf die Phosphodiesterase (PDE) von Tumorzellen und von Humanthrombozyten in vitro in Anlehnung an die von Pösch et al. beschriebenen Methode wie folgt untersucht (siehe Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmak. 268, 272-279 (1971)):
- 10 a) Enzymgewinnung:
Die Phosphodiesterase wurde aus B16 Melanomgewebe von Mäusen durch Zentrifugation des Gewebehomogenates bei 5.000 x g (15 min, 4°C) gewonnen. Die Homogenisation der Gewebe erfolgte durch wiederholtes Frieren/Auftauen und Homogenisation nach
- 15 Potter-Elvehjem bzw. durch Ultraschall. Der die PDE enthaltende Homogenat-Überstand wurde portioniert tiefgefroren und bei -25°C tiefgefroren. Die Gewinnung der PDE aus Humanthrombozyten erfolgte in analoger Weise durch Frieren/Auftauen und Zentrifugation.
- 20 b) Bestimmung der PDE-Hemmung (PDE-assay):
Die Bestimmung der PDE-Hemmung durch die Prüfsubstanzen erfolgte mit 1 µmol/³H-cAMP als Substrat. Die PDE-Hemmung wurde durch Messung des Abbaus des eingesetzten Substrats ³H-cAMP zu ³H-AMP im Vergleich zur Kontrolle ohne Prüf-
- 25 substanz erfaßt.
Das gebildete ³H-AMP wurde durch eine Zinksulfat-Bariumhydroxid-Fällung vom verbliebenen ³H-cAMP abgetrennt.
- Die Berechnung der ED₅₀ als die Konzentration, die die PDE-Aktivität um 50 % hemmte, erfolgte mittels linearer
- 30 Regressionsanalyse.

	Substanz	PDE-Hemmung (ED ₅₀)	
		Thrombozyten	Bl6-Tumorzellen
5	A	0,051	0,088
	B	35	0,95
	C	10	0,88
	D	0,048	0,97
	E	14	0,37

Akute Toxizität:

- 10 Die orientierende akute Toxizität der zu untersuchenden Substanzen wurde orientierend an Gruppen von je 5 Mäusen nach oraler Gabe einer Einzeldosis bestimmt (Beobachtungszeit: 14 Tage):

	Substanz	Orientierende akute Toxizität	
15	A	>	250 mg/kg (0 von 5 Tieren gestorben)
	B	>	250 mg/kg (0 von 5 Tieren gestorben)
	C	>	250 mg/kg (0 von 5 Tieren gestorben)
	D	>	250 mg/kg (0 von 5 Tieren gestorben)
	E	>	250 mg/kg (0 von 5 Tieren gestorben)

- 20 Die erfindungsgemäß hergestellten neuen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer oben erwähnten pharmakologischen Eigenschaften zur Prophylaxe thrombo-embolischer Erkrankungen wie Coronarinfarkt, Cerebralinfarkt, sogn. transient ischaemic attacks, Amaurosis fugax, zur Prophylaxe der Arteriosklerose und zur Metastasenprophylaxe.

- 25 Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderlichen Dosierung beträgt zweckmäßigerweise 2- bis 4-mal täglich 0,1 bis 4 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,2 bis 3 mg/kg Körpergewicht. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß

- hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem
- 5 oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/-Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, nichtionische Ten-
- 10 side wie z.B. Polyoxyäthylen-Fettsäureester, Wasser-Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltige Substanzen wie Hartfett oder deren geeignete Gemische, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspen-
- 15 sionen, Tropfen, Ampullen, Säfte oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel A

2,6,7-Trichlor-4-morpholino-pteridin

- In eine Suspension aus 13,5 g (0,05 Mol) 2,4,6,7-Tetrachlor-pteridin in etwa 400 ml Chloroform und 10 g (0,1 Mol)
- 5 Kaliumbicarbonat, gelöst in 100 ml Wasser, wird unter kräftigem Rühren und Kühlen auf -5 bis 0°C eine Lösung von 4,35 g (0,05 Mol) Morpholin in 100 ml Chloroform langsam eingetropft und noch etwa 30 Minuten lang unter Kühlen gerührt. Die das Reaktionsprodukt enthaltende Chloroformphase wird
- 10 abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.
- Auseute: 13,5 g (84 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 211-213°C (Essigsäureäthylester)

Analog Beispiel A werden folgende Verbindungen hergestellt:

- 15 2,6,7-Trichlor-4-thiomorpholino-pteridin
Schmelzpunkt: 191-193°C

2,6,7-Trichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin
Schmelzpunkt: 212-214°C (Zers)

Beispiel B

- 20 2,6-Dichlor-4,7-bis-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin

- In eine Lösung von 13,5 g (0,05 Mol) 2,4,6,7-Tetrachlor-pteridin in 300 ml Dioxan werden unter Rühren bei Raumtemperatur 23,8 g (0,2 Mol) Thiomorpholin-1-oxid, gelöst in 100 ml Dioxan, langsam zugegeben, wobei rasch ein gelblicher
- 25 Niederschlag ausfällt. Das Reaktionsgemisch wird in etwa 2 l

Wasser aufgenommen. Nach einigem Stehen wird das abgeschiedene Reaktionsprodukt abgesaugt und mit Wasser gewaschen und bei etwa 70°C getrocknet.

Ausbeute: 19,2 g (88 % der Theorie),

5 Schmelzpunkt: 237-239°C (Äthanol).

Analog Beispiel B werden folgende Verbindungen hergestellt:

2,6-Dichlor-4,7-dimorpholino-pteridin

Schmelzpunkt: 206-208°C

2,6-Dichlor-4,7-bis-(thiomorpholino)-pteridin

10 Schmelzpunkt: 193-195°C (aus Dioxan)

2,6-Dichlor-4,7-bis-(dimethylamino)-pteridin

Schmelzpunkt: 245-247°C

2,6-Dichlor-4,7-dipiperidino-pteridin

Schmelzpunkt: 185-187°C

15 Beispiel C

7-Benzylamino-2,6-dichlor-4-morpholino-pteridin

Zu einer Suspension von 9,6 g (0,03 Mol) 2,6,7-Trichlor-4-morpholino-pteridin in etwa 150 ml Dioxan gibt man bei Raumtemperatur unter Rühren langsam eine Lösung von 7 g (0,065

20 Mol) Benzylamin in 50 ml Dioxan. Nach etwa einstündigem Rühren wird das Reaktionsgemisch in etwa 1 l Wasser aufgenommen. Der nach einigem Stehen abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 10,9 g (94 % der Theorie),

25 Schmelzpunkt: 213-214°C (Äthanol/Dioxan = 2:1)

Analog Beispiel C werden folgende Verbindungen hergestellt:

7-Benzylamino-2,6-dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin
Schmelzpunkt: 253-254°C

2,6-Dichlor-7-morpholino-4-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin
Schmelzpunkt: 215-217°C.

- 5 2,6-Dichlor-4-morpholino-7-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin
Schmelzpunkt: 218-220°C

Beispiel 1

6-Chlor-4,7-dimorpholino-2-piperazino-pteridin

- 9,3 g (0,025 Mol) 2,6-Dichlor-4,7-dimorpholino-pteridin
10 werden mit 8,6 g (0,1 Mol) wasserfreiem Piperazin in 200 ml
Dioxan eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungs-
mittel wird weitgehend abdestilliert und der verbleibende
Rückstand mit etwa 100 ml Wasser digeriert. Nach kurzem
Stehen wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei etwa
15 70°C getrocknet (Schmelzpunkt: 218-220°C).

Ausbeute: 8,9 g (85 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 220-222°C.

$C_{18}H_{25}ClN_8O_2$ (420,9)

Ber.:	C	51,36	H	5,99	Cl	8,42	N	26,62
20 Gef.:		51,21		5,97		8,48		26,68

Beispiel 2

6-Benzylthio-4,7-dimorpholino-2-piperazino-pteridin

- Zu einer Lösung von 6,3 g (0,015 Mol) 6-Chlor-4,7-dimorpho-
lino-2-piperazino-pteridin in 200 ml Dioxan wird eine Lösung
25 von 0,35 g Natrium und 2 ml (ca. 0,017 Mol) Benzylmercaptan
in 100 ml Dioxan gegeben und an- schließend etwa 2 Stunden
lang unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im

0134922

Vakuum weitgehend abdestilliert und der verbleibende Rückstand in etwa 200 ml Wasser aufgenommen. Nach dem Erstarren wird das Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei Raumtempertur im Vakuum getrocknet.

5 Ausbeute: 6,4 g (84 % der Theorie).

Nach Reinigung über eine Kieselgelsäule (Laufmittel: Methanol/konz. Ammoniak; 50:1) und Umkristallisieren aus Essigsäureäthylester schmilzt die Substanz bei 135-137°C.

$C_{25}H_{32}N_8O_2S$ (508,7)

10	Ber.:	C	59,03	H	6,34	N	22,03	S	6,30
	Gef.:		59,28		6,55		22,19		6,36

Beispiel 3

7-Benzylamino-6-methoxy-4-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin

15 In eine Lösung von 2,9 g (0,006 Mol) 7-Benzylamino-6-chlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin in 100 ml Dioxan wird eine Lösung von 0,23 g (0,01 Mol Natrium in 10 ml Methanol eingegossen. Das erhaltene Gemisch wird 30 Minuten lang unter Rückfluß erhitzt und anschließend das

20 Lösungsmittel im Vakuum weitgehend abdestilliert. Der Rückstand wird in etwa 70 ml Wasser aufgenommen und das abgeschiedene Reaktionsprodukt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei etwa 60°C getrocknet.

Ausbeute: 2,6 g (93 % der Theorie).

25 Nach Umfällen aus 0,1 n-Salzsäure mittels Ammoniak und Umkristallisieren aus Essigsäureäthylester/Methanol (4:1) schmilzt die Verbindung bei 148-151°C.

$C_{22}H_{28}N_8O_2S$ (468,6)

30	Ber.:	C	56,39	H	6,02	N	23,91	S	6,84
	Gef.:		56,61		6,27		23,40		6,44

Beispiel 4

6-Chlor-4-morpholino-7-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-
pteridin

- Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2,6-Dichlor-4-morpholino-
5 7-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin und Piperazin
Schmelzpunkt: 225-227°C (Umfällung aus 0,1 n-HCl mittels
Ammoniak).

Beispiel 5

6-Chlor-4,7-bis-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin

- 10 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2,6-Dichlor-4,7-bis-(1-
oxidothiomorpholino)-pteridin und Piperazin.
Schmelzpunkt: > 200°C (Zersetzung).

Beispiel 6

6-Chlor-4,7-dipiperidino-2-piperazino-pteridin

- 15 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2,6-Dichlor-4,7-dipiperi-
dino-pteridin und Piperazin.
Schmelzpunkt: bei etwa 200°C Zersetzung.

Beispiel 7

6-Chlor-4,7-bis-(dimethylamino)-2-piperazino-pteridin

- 20 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2,6-Dichlor-4,7-bis-(di-
methylamino)-pteridin und Piperazin.
Schmelzpunkt: 130-134°C.

0134922

Beispiel 8

6-Chlor-2-piperazino-4,7-bis-(thiomorpholino)-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2,6-Dichlor-4,7-bis-(thiomorpholino)-pteridin und Piperazin.

- 5 Schmelzpunkt: 194-196°C (Essigsäureäthylester).

Beispiel 9

6-Chlor-7-morpholino-4-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin

- 10 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2,6-Dichlor-7-morpholino-4-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin und Piperazin.

Schmelzpunkt: > 240°C Zersetzung.

Beispiel 10

7-Benzylamino-6-chlor-4-morpholino-2-piperazino-pteridin

- 15 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 7-Benzylamino-2,6-dichlor-4-morpholino-pteridin und Piperazin.

Schmelzpunkt: 195-197°C (Methanol/Wasser).

Beispiel 11

7-Benzylamino-6-chlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin

- 20 Hergestellt analog Beispiel 1 aus 7-Benzylamino-2,6-dichlor-4-(1-oxidothiomorpholino)-pteridin und Piperazin.

Schmelzpunkt: > 200°C Zersetzung.

Beispiel 12

6-Benzylthio-4,7-bis-(dimethylamino)-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-Chlor-4,7-bis-(dimethylamino)-2-piperazino-pteridin und Benzylmercaptan.

5 Schmelzpunkt: 150-152°C.

Beispiel 13

7-Benzylamino-6-methylthio-4-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 7-Benzylamino-6-chlor-4-

10 (1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin und Methylmercaptan.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 159-162°C.

Beispiel 14

15 4-Morpholino-7-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-6-propylthio-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 6-Chlor-4-morpholino-7-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin und Propylmercaptan.

Schmelzpunkt: 125-130°C.

20 Beispiel 15

7-Benzylamino-6-benzylthio-4-(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 7-Benzylamino-6-chlor-4-

0134922

(1-oxidothiomorpholino)-2-piperazino-pteridin und Benzylmercaptan.

Schmelzpunkt: > 160°C (Zersetzung).

Beispiel 16

5 6-Äthoxy-2-piperazino-4,7-bis-(thiomorpholino)-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 6-Chlor-2-piperazino-4,7-bis-(thiomorpholino)-pteridin und Äthanol).

Schmelzpunkt: 147-151°C.

Beispiel 17

10 6-Benzylloxy-4,7-bis-(dimethylamino)-2-piperazino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 6-Chlor-4,7-bis-(dimethylamino)-2-piperazino-pteridin und Benzylalkohol.

Schmelzpunkt: 166-168°C.

Beispiel 18

15 6-Chlor-2-piperazino-4-dimethylamino-7-benzylamino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2,6-Dichlor-4-dimethylamino-7-benzylamino-pteridin und Piperazin.

Schmelzpunkt: 134-137°C.

Beispiel 19

20 6-Chlor-2-piperazino-4-thiomorpholino-7-benzylamino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2,6-Dichlor-4-thiomorpholino-7-benzylamino-pteridin und Piperazin.

Schmelzpunkt: 160-165°C.

Beispiel 20

6-Chlor-2-piperazino-4-thiomorpholino-7-dimethylamino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2,6-Dichlor-4-thiomorpholino-7-dimethylamino-pteridin und Piperazin.

5 Schmelzpunkt: 205-207°C.

Beispiel 21

7-Benzylamino-6-benzylthio-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 7-Benzylamino-6-chlor-2-piperazino-4-thiomorpholino-pteridin.

10 Schmelzpunkt: ab 70°C (sintern).

Beispiel A

Dragées mit 4 mg 6-Benzylthio-4,7-dimorpholino-2-piperazino-
pteridin

Zusammensetzung:

5	1 Dragéekern enthält:		
	Wirksubstanz	(1)	4,0 mg
	Milchzucker	(2)	27,0 mg
	Maisstärke	(3)	14,5 mg
	Polyvinylpyrrolidon	(4)	4,0 mg
10	Magnesiumstearat	(5)	<u>0,5 mg</u>
			50,0 mg

Herstellung:

Die Stoffe 1-3 werden mit einer wäßrigen Lösung von 4
gleichmäßig befeuchtet, durch 1 mm-Maschenweite gesiebt,
15 getrocknet und erneut durch 1 mm-Maschenweite gesiebt. Nach
Zumischen von 5 wird die Mischung zu Dragéekernen verpreßt.

Dragéekerne: 5 mm Ø, bikonvex, rund

Dragierung:

Übliche Zuckerdragierung auf 70 mg Endgewicht.

20 Beispiel B

Tabletten mit 8 mg 6-Benzylthio-4,7-dimorpholino-2-piper-
azino-pteridin

1 Tablette enthält:

	Wirksubstanz	8,0 mg
25	Milchzucker	23,0 mg

0134922

Maisstärke	14,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
	50,0 mg

5 Herstellung:

Analog den Dragéekernen.

Tablettenbeschreibung:

Gewicht: 50 mg
Durchmesser: 5 mm, biplan, beidseitige Facette

10 Beispiel C

Suppositorien zu 25 mg 6-Benzylthio-4,7-dimorpholino-2-piperazino-pteridin.

1 Zäpfchen enthält:

Wirksubstanz	0,025 g
15 Hartfett (z.B. Witepsol H 19	<u>1,675 g</u>
und Witepsol H 45)	1,700 g

Herstellung:

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 38°C wird die gemahlene
Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird
20 auf 35°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorien-
formen ausgegossen.

Zäpfchengewicht: 1,7 g

0134922

Beispiel D

Suspension mit 8 mg 6-Benzylthio-4,7-dimorpholino-2-piper-
azino-pteridin

100 ml Suspension enthalten:

5	Wirksubstanz	0,16 g
	Carboxymethylcellulose	0,1 g
	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
	Rohrzucker	10,0 g
10	Glycerin	5,0 g
	Sorbitlösung 70 %	20,0 g
	Aroma	0,3 g
	Wasser dest.	ad 100.0 ml

Herstellungsverfahren:

- 15 Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren
p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie
Glycerin und Carboxymethylcellulose gelöst. Es wird auf
Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zu-
gegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des
20 Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension
zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

Beispiel E

Tabletten mit 100 mg 6-Benzylthio-4,7-dimorpholino-2-piper-
azino-pteridin

25 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg

Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

5 Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird
10 erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preßfertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger
15 Facette und einseitiger
Teilkerbe.

Beispiel F

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg 6-Benzylthio-4,7-dimorpho-
lino-2-piperazino-pteridin

20 1 Kapsel enthält:

Wirkstoff		150,0 mg
Maisstärke getr.	ca.	180,0 mg
Milchzucker pulv.	ca.	87,0 mg
Magnesiumstearat		<u>3,0 mg</u>
25	ca.	420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

0134922

Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 420 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

5 Beispiel G

Suppositorien mit 150 mg 6-Benzylthio-4,7-dimorpholino-2-piperazino-pteridin

1 Zäpfchen enthält:

	Wirkstoff	150,0 mg
10	Polyäthylenglykol 1500	550,0 mg
	Polyäthylenglykol 6000	460,0 mg
	Polyoxyäthylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
		2 000,0 mg

Herstellung:

- 15 Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel H

20 Suspension mit 50 mg 6-Benzylthio-4,7-dimorpholino-2-piperazino-pteridin pro 5 ml

100 ml Suspension enthalten:

	Wirkstoff	1,0 g
	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,1 g
	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
25	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g

0134922

	Rohrzucker		10,0 g
	Glycerin		5,0 g
	Sorbitlösung 70%ig		20,0 g
	Aroma		0,3 g
5	Wasser dest.	ad	100 ml

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester wobei Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

15 Beispiel I

Tabletten mit 150 mg 6-Benzylthio-4,7-dimorpholino-2-piperazino-pteridin

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

20	Wirksubstanz	150,0 mg
	Milchzucker pulv.	89,0 mg
	Maisstärke	40,0 mg
	Kolloide Kieselgelsäure	10,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
25	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
		300,0 mg

Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinyl-

pyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel K

10 Dragées mit 75 mg 6-Benzylthio-4,7-dimorpholino-2-piperazino-pteridin

1 Dragéekern enthält:

	Wirksubstanz	75,0 mg
	Calciumphosphat	93,0 mg
	Maisstärke	35,5 mg
15	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
	Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
		230,0 mg

Herstellung:

20 Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten
25 Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

30 Stempel: 9 mm, gewölbt

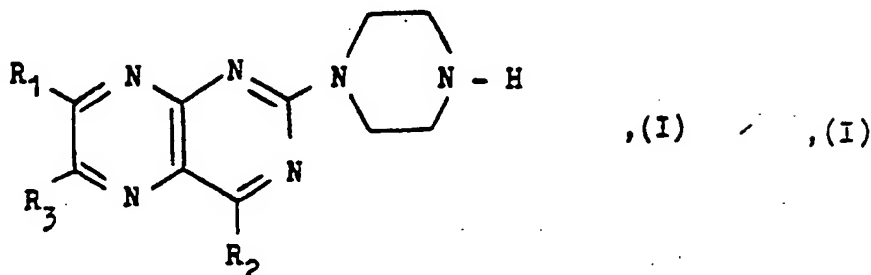
Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs ge-
glänzt.

5 Dragéegewicht: 245 mg.

Selbstverständlich können alle übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel I als Wirkstoffe in den vorstehenden galenischen Zubereitungen eingesetzt werden.

Patentansprüche

1. 2-Piperazino-pteridine der allgemeinen Formel



in der

5 R_1 eine Phenylalkylamino-, Alkylamino- oder Dialkylamino-
gruppe, eine Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder
1-Oxidothiomorpholinogruppe,

R_2 eine Dialkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomor-
pholino- oder 1-Oxidothiomorpholinogruppe und

10 R_3 ein Halogenatom, eine Alkoxy-, Alkylthio-, Phenylalk-
oxy- oder Phenylalkylthiogruppe, wobei der Alkylteil jeweils
1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, bedeuten und deren
Säureadditionssalze.

2. 2-Piperazino-pteridine der allgemeinen Formel I gemäß An-
spruch 1, in der

15 R_1 eine Dimethylamino-, Benzylamino-, Piperidino-, Morpho-
lino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxidothiomorpholinogruppe,

R_2 eine Dimethylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomor-
pholino- oder 1-Oxidothiomorpholinogruppe und

R_3 ein Chlor- oder Bromatom, eine Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Benzyloxy- oder Benzylmercaptogruppe bedeuten, und deren Säureadditionssalze.

- 5 3. 2-Piperazino-pteridine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

10 R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sein können, je eine Dimethylamino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder 1-Oxidothiomorpholinogruppe und R_3 auch eine Benzylamino-
gruppe und

R_3 ein Chloratom, eine Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Benzyloxy- oder Benzylmercaptogruppe bedeuten, und deren Säureadditionssalze.

- 15 4. 2-Piperazino-pteridine der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_1 und R_2 je eine Dimethylamino-, Morpholino- oder 1-Oxidothiomorpholinogruppe und R_3 auch eine Benzylamino-
gruppe und

20 R_3 ein Chloratom, eine Methylmercapto- oder Benzylmercaptogruppe bedeuten, und deren Säureadditionssalze.

5. 6-Benzylthio-4,7-dimorpholino-2-piperazino-pteridin und dessen Säureadditionssalze.

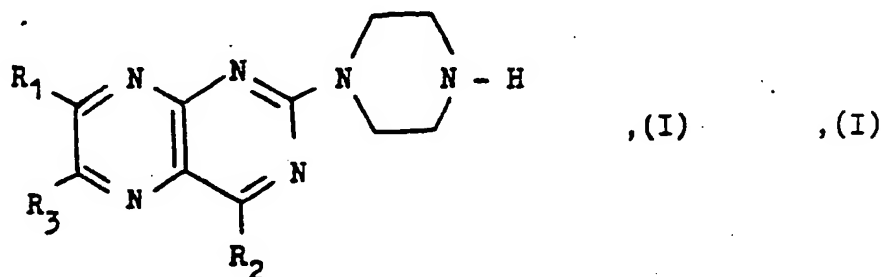
25 6. 6-Chlor-4,7-bis-(dimethylamino)-2-piperazino-pteridin und dessen Säureadditionssalze.

7. 6-Benzylthio-4,7-bis-(dimethylamino)-2-piperazino-pteridin und dessen Säureadditionssalze.

8. Physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 mit anorganischen oder organischen Säuren.

5 9. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 oder ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz hiervon neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen- und/oder Verdünnungsmitteln.

10. Verfahren zur Herstellung von 2-Piperazino-pteridinen der allgemeinen Formel



10 in der

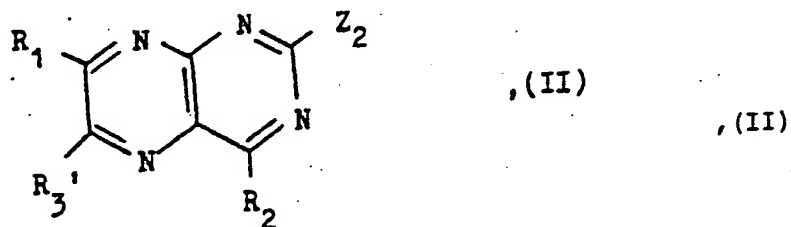
R₁ eine Phenylalkylamino-, Alkylamino- oder Dialkylamino-
gruppe, eine Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder
1-Oxidthiomorpholinogruppe,

15 R₂ eine Dialkylamino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomor-
pholino- oder 1-Oxidthiomorpholinogruppe und

R₃ ein Halogenatom, eine Alkoxy-, Alkylthio-, Phenylalk-
oxy- oder Phenylalkylthiogruppe, wobei der Alkylteil jeweils
1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,
bedeuten und von deren Säureadditionssalzen, insbesondere
20 von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen
mit anorganischen oder organischen Säuren, dadurch gekenn-
zeichnet, daß

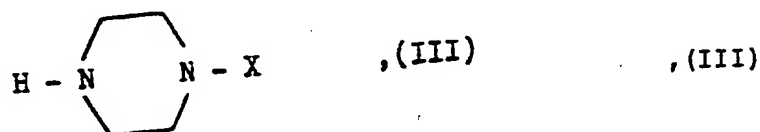
0134922

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 ein Halogenatom darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

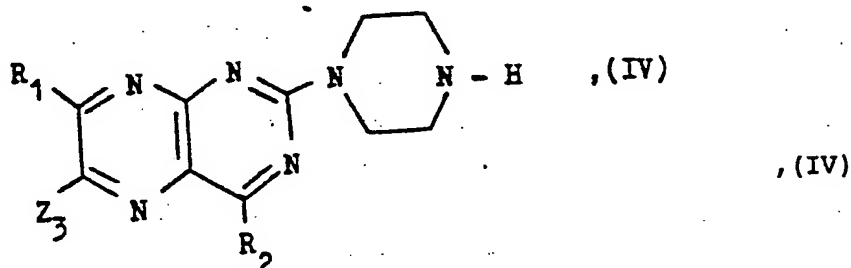
- 5 R_1 und R_2 wie eingangs definiert sind,
 R_3' ein Halogenatom und
 Z_2 eine nucleophil austauschbare Gruppe wie ein Halogenatom bedeuten, mit einem Piperazin der allgemeinen Formel



in der

- 10 X ein Wasserstoffatom oder einen hydrolytisch abspaltbaren Schutzrest darstellt, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend der verwendete Schutzrest abgespalten wird oder

- b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_3 eine Alkoxy-, Alkylmercapto-, Phenylalkoxy- oder Phenylalkylmercaptogruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel
- 15



in der

R_1 und R_2 wie eingangs definiert sind und

Z₃ eine nucleophil austauschbare Gruppe wie ein Halogenatom darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

- 5 R₃' eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppe darstellt, wobei der Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder mit dessen Alkalisalz umgesetzt wird

- 10 und gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Säureadditionssalz, insbesondere in ihr physiologisch verträgliches Säureadditionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure, übergeführt wird.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0134922

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 84106993.3		
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.) 4		
D, A	US - A - 2 940 972 (ROCH) * Spalte 1, Zeilen 15-55 *	1, 9, 10	C 07 D 475/08 A 61 K 31/505		
	--				
A	FR - A - 1 352 111 (LAB. LUMIERE)				
	--				
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 85, Nr. 21, 22. November 1976, Columbus, Ohio, USA M.A. KALDRIKYAN et al. "Pteridine derivatives. I. Synthesis of some substituted 6,7-diarylpteridines" Seite 546, Spalte 1, Zusammenfassung-Nr. 160 035y & Arm. Khim. Zh., 29(4), 337-41 (1976) ----				
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.					
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 09-10-1984	Prüfer HOCHHAUSER		
<table border="0"><tr><td>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</td><td>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</td></tr></table>				KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument				